Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

DAS VERHALTEN VON VORHOF-AFFERENZEN DES A- UND B-TYPS BEI SINUSFÖRMIGER DEHNUNG DES VORHOFSTREIFENPRÄPARATES DER KATZE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Manfred Röhnelt
aus Berlin

Aus dem Physiologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

DAS VERHALTEN VON VORHOF-AFFERENZEN DES A- UND B-TYPS BEI SINUSFÖRMIGER DEHNUNG DES VORHOFSTREIFENPRÄPARATES DER KATZE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Röhnelt
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr. med. Joachim O. A r n d t

Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Peter K o e p c h e n

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. März 1970.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	3
1.1.	Einteilung und Funktion der Vorhofrezeptoren	
1.2.	Bisherige Untersuchungen an Vorhofrezeptoren	
1.2.1.	Neurophysiologische Untersuchungen	
1.2.2.	Histologische Untersuchungen	
2.	Fragestellung	6
3.	Methode	7
3.1.	Versuchsanordnung	
3.2.	Reizparameter	
3.3.	Präparation	
3.4.	Registrierung	
3.5.	Versuchsablauf	
3.6.	Auswertung	
4.	Ergebnisse	11
4.1.	Abhängigkeit der Reizantwort von den Reizparametern	
4.1.1.	Einfluß der Reizfrequenz	
4.1.2.	Einfluß der Vordehnung	
4.1.3.	Einfluß der Reizamplitude	
4.2.	Untersuchungen zum Proportional-Differential-Verhalten	
4.2.1.	Mittlere Entladungsrate	
4.2.2.	Salvenfrequenz	
4.2.3.	Momentanfrequenz	
4.2.4.	Latenz der Reizantwort	
5.	Kritik an der Methode	29

		Seite
6.	Diskussion	32
6.1.	Einfluß der Reizparameter auf die Reizantwort: Erklärungsmöglichkeiten und Schlußfolgerungen	
6.2.	Faktoren, die das Übertragungsverhalten der Vorhofrezeptoren beeinflussen	
6.3.	Unterschiede zwischen A- und B-Typ	
6.3.1.	Anordnung der Vorhofrezeptoren	
6.3.2.	Adäquater Reiz	
6.3.3.	Adaptationsverhalten	
6.4.	Rückschlüsse auf das Rezeptorverhalten bei intaktem Kreislauf	
6.4.1.	Das Zustandekommen der unterschiedlichen Impulssalven	
6.4.2.	Einfluß der Reizparameter auf das Rezeptorverhalten bei intaktem Kreislauf	
6.5.	Vergleich der Vorhofrezeptoren mit anderen Mechanorezeptoren	
7.	Zusammenfassung	44
8.	Literaturverzeichnis	46

1. Einleitung

Rezeptorische Nervenendigungen im Herzen sind seit den histologischen Untersuchungen von NONIDEZ (1937) und den neurophysiologischen von SCHAEFER (1943) bekannt. Diese in den Vorhöfen und Ventrikeln des Herzens lokalisierten Mechanorezeptoren werden durch die Herzaktion rhythmisch erregt. Die afferenten Impulse verlaufen in Aδ- oder B-Fasern des Nervus vagus.

Wegen ihrer funktionellen Bedeutung konzentrierte sich das Interesse auf die Vorhofrezeptoren, die aus ihrer Zuordnung zur Kontraktion und Füllung des Vorhofs in 2 Typen, sog. A- und B-Rezeptoren unterteilt werden (PAINTAL, 1963).

Die B-Rezeptoren sollen als im Niederdrucksystem lokalisierte Meßfühler in die Volumenregulation eingeschaltet sein (GAUER und HENRY, 1956). Sie haben möglicherweise eine klinische Bedeutung bei der Herzinsuffizienz und der Diureseauslösung nach paroxysmaler Tachykardie (GAUER und HENRY, 1963).

Die Funktion der A-Rezeptoren ist noch unklar. Sie könnte in einer Druck- oder Spannungsmessung während der Vorhofkontraktion bestehen.

Weiterhin werden die Vorhofrezeptoren als afferenter Schenkel des BAINBRIDGE-Reflexes diskutiert, während für die Auslösung des BEZOLD-JARISCH-Reflexes mehr die Ventrikelrezeptoren im Vordergrund stehen (PAINTAL, 1955).

Die bisherigen neurophysiologischen Untersuchungen befassen sich mit den unterschiedlichen Impulsmustern und der möglichen Funktion der Vorhofrezeptoren bei intaktem Kreislauf.

Die ersten Mitteilungen über herzsynchrone Impulse im Nervus vagus stammen von ADRIAN (1933) und PARTRIDEGE (1933). 1943 begann die systematische, neurophysiologische Analyse der Herzafferenzen durch SCHAEFER, JARISCH und AMANN. Es folgten Untersuchungen von JARISCH, ZOTTERMAN (1948) und von DICKINSON (1950) unter den Gesichtspunkten der Zuordnung der Impulssalven zur Herzaktion, der

Rezeptorlokalisation, des adäquaten Reizes und der möglichen Funktion. Die Untersuchungen wurden meistens an Katzen durchgeführt.

PAINTAL beschrieb die zur Identifizierung der Rezeptoren notwendigen Charakteristika, maß die Nervenleitungsgeschwindigkeit von Herzafferenzen und untersuchte ihre Beeinflussung durch Pharmaka. Von PAINTAL (1963) stammt weiterhin die heute allgemein anerkannte Einteilung der Vorhof-Afferenzen in A- und B-Typ, die auch bei diesen Experimenten angewendet wurde.

Nachfolgende Untersuchungen (HENRY und PEARCE, 1956; HEYMANS und NEIL, 1958; KRAMER, 1959; LANGREHR, 1960; NEIL und JOELS, 1961; COLERIDGE, COLERIDGE und KIDD, 1964; HOMMA und SUZUKI, 1966) betrafen vorwiegend die enge Beziehung zwischen Vorhofdruckkurve und Impulsaktivität der Vorhofrezeptoren und bestätigten grundsätzlich die Ergebnisse PAINTALs.
Offen blieb allerdings die Frage, ob den charakteristischen A- und B-Salven 2 unterschiedliche Vorhofrezeptoren zugrunde liegen. Analog der Anordnung von Sehnenrezeptor und Muskelspindel zum kontraktilen Apparat wurde für die Vorhofrezeptoren eine in Serie- bzw. Parallelschaltung zu Myocardfasern angenommen, die die Impulssalven zur Vorhofkontraktion und -füllung erklären könnte (WHITTERIDGE, 1953; DAWES, 1953; STRUPPLER, 1955; HEYMANS und NEIL, 1958).

Eine Bestätigung der neurophysiologischen Rezeptorlokalisation ergibt sich aus histologischen Untersuchungen (NETTLESHIP, 1936; NONIDEZ, 1937; KING, 1939; HOLMES, 1957; MITCHELL, 1956; KHABAROVA, 1960; ABRAHAM, 1964). In den Vorhöfen, besonders in der Hinterwand und im Bereich der einmündenden Venen, finden sich Anhäufungen von subendocardial gelegenen Nervenendverzweigungen, die als Rezeptoren angesehen werden. Morphologisch ähneln sie den im Carotissinus und Aortenbogen gefundenen Strukturen (NONIDEZ, 1937, 1941; Abb. 1).

COLERIDGE und Mitarbeiter konnten die Übereinstimmung zwischen histologischer und neurophysiologischer Rezeptorlokalisation direkt nachweisen. Durch Abtasten der Vorhofhinterwand mit einer Sonde und durch die dabei auftretenden Entladungen wurde die Lage des Rezeptors festgestellt und anschließend das entsprechende Areal histologisch untersucht. Dabei wurde in jedem Präparat eine charakteristische Nervenendverzweigung gefunden (siehe Abb. 2).

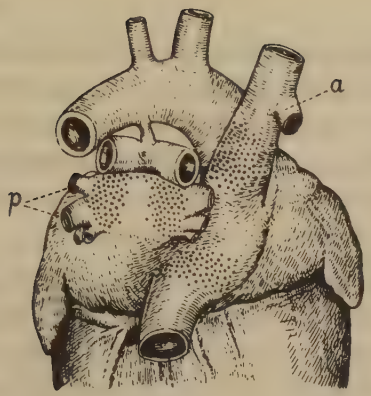

Abb. 1 Hinterwand des Katzenherzens.
Die Punkte an den Einmündungsstellen der großen Venen in den Vorhof entsprechen histologisch nachgewiesenen Nervenendverzweigungen (NONIDEZ, 1937)

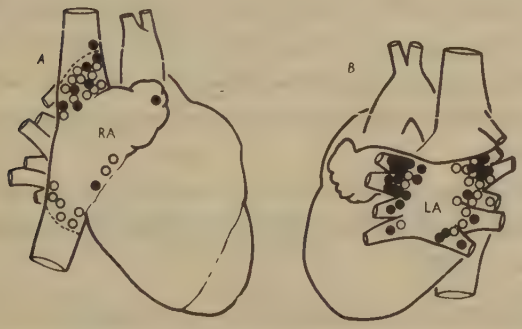

Abb. 2 Hinterwand des Hundeherzens.
Die Kreise entsprechen neurophysiologisch lokalisierten Rezeptoren. Das entsprechende Gewebsareal enthielt bei anschließender histologischer Untersuchung jeweils eine charakteristische Nervenendverzweigung (COLERIDGE, COLERIDGE und KIDD, 1964).
(Offene Kreise = re. Vagus; geschlossene Kreise = li. Vagus)

2. Fragestellung

Bei Betrachtung der erwähnten Arbeiten fällt auf, daß diese Mechanorezeptoren bisher kaum unter Gesichtspunkten der allgemeinen Rezeptorphysiologie untersucht worden sind. Die Kenntnis der Übertragungseigenschaften der Vorhofrezeptoren ist z. B. eine Vorbedingung, um den Nachweis einer möglicherweise über Sympathikus oder Vagus verlaufenden efferenten Kontrolle führen zu können.

Für die Analyse des allgemeinen Rezeptorverhaltens sind quantitative Angaben über die Vordehnung, die Längenänderung und die Dehnungsfrequenz des Rezeptorareals erforderlich. Weiterhin müßten die einzelnen Reizparameter unabhängig voneinander variiert werden können.

Diese Bedingungen lassen sich bei intaktem Kreislauf nicht realisieren, da hier quantitativ nicht voneinander trennbare Größen als Reizsumme auf den Rezeptor einwirken. Weiterhin führt die Änderung einer Kreislaufgröße zwangsläufig zu der von mehreren anderen. Wollte man z. B. die "Vordehnung" des Rezeptorareals durch Volumenzugabe vergrößern, so würde diese Maßnahme die Herzfrequenz, das Schlagvolumen, die Amplitude und die Anstiegssteilheit der a- und v-Welle beeinflussen. Änderungen des Rezeptorimpulsmust' s könnten deshalb nur mit Vorbehalten auf die Veränderung einer bestimmten Kreislaufgröße bezogen werden.
Weiterhin ist der zentrale Venendruck nur eine indirekte Meßgröße, die keine Angaben über Längenänderungen und Vordehnung des jeweiligen Rezeptorareals zuläßt.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wird in der vorliegenden Arbeit das Verhalten der Vorhofrezeptoren am isolierten Vorhofstreifenpräparat untersucht, das eine Analyse unter definierten Reizparametern ermöglicht.

3. Methode

Als Reiz wurde die sinusförmige Längenänderung des Präparates gewählt, als Reizantwort der Vorhofrezeptoren wurden die afferenten Impulse analysiert. Diese dynamische Reizgebung bietet sich wegen der normalerweise rhythmischen Erregung durch die Herzaktion an. Die Reizantwort wurde in Abhängigkeit von Vordehnung, Reizfrequenz und Reizamplitude untersucht. Die Versuchsanordnung ermöglichte eine voneinander unabhängige Variierung der einzelnen Reizparameter. Die Frequenz der von einem Sinusgenerator (Kreuzschleifengetriebe) vorgegebenen Längenänderung konnte von 1 - 10 Hz, die Reizamplitude mit Hilfe eines Exzenters von 0 - 5 mm verändert werden. Als Amplitude wurde die Differenz zwischen Fuß- und Gipfelpunkt des Sinus definiert.

Material

Mit Erfolg wurden 9 Vorhof-Afferenzen untersucht, 4 vom A-, 4 vom B- und 1 vom Intermediär-Typ. Ihre Lokalisation und Überlebenszeiten ergeben sich aus Tabelle 1.

Die Versuche wurden an 30 chloralose-narkotisierten Katzen (80 mg/kg i. p.) mit einem Gewicht von 1,8 - 3,2 kg und einer Körpertemperatur von 36 - 38° C durchgeführt.

Tabelle 1 Lokalisation und Überlebenszeit der untersuchten Vorhofrezeptoren.

VORHOFREZEPTOR Typ	LOKALISATION im Vorhof	ÜBERLEBENSZEIT (min) nach Ventrikelabtrennung
A	re.	30
A	li.	23
A	re.	19
A	li.	20
B	re.	38
B	re.	35
B	re.	23
B	re.	21
Intermediär	re.	17

Präparation

Nach Tacheotomie wurden unter Röntgenkontrolle Katheter zur arteriellen und venösen Druckregistrierung und zur Schrittmachereizung (rechter Vorhof) gelegt.

Der rechte Halsvagus wurde freipräpariert, mit Paraffinöl von Körpertemperatur überschichtet und dann die Nervenscheide unter dem Operationsmikroskop entfernt. Nach Aufteilen des Vagus in Einzelbündel erfolgte eine funktionelle Einzelfaserisolierung mit feinen Pinzetten (STAEMPFLI, 1952; PAINTAL, 1953).

Zur Präparation des Vorhofstreifenpräparates wurde der Thorax weit eröffnet. Die Nervenfaser blieb auf der Ableitelektrode liegen. Es folgte die Abtragung der Lungenlappen, des Perikards und der Herzventrikel im A-V-Klappenbereich. Je nach Rezeptorlokalisation wurde ein Streifenpräparat des entsprechenden Vorhofs angefertigt und der Vorhof der Gegenseite fixiert. Das eingespannte Vorhofhinterwandareal war ca. 1,5 cm breit und 2 - 3 cm lang.

Das Präparat wurde im Thorax von einer mit 95 % O_2 und 5 % CO_2 durchperlten TYRODE-Lösung bei einer Temperatur von 36 - 38 ^{o} C umspült.

Registrierung

Bei intaktem Kreislauf wurden EKG, Aktionspotentiale, der Druck im rechten Vorhof und in der Aorta ascendens fortlaufend vom Tonband aufgezeichnet.

Bei Dehnung des Vorhofstreifenpräparates wurden die Aktionspotentiale und die Längenänderung, in einigen Versuchen zusätzlich die Spannungsänderung registriert.

Die Ableitung der Aktionspotentiale erfolgte biphasisch mit Platin-Iridium-Elektroden.

Der arterielle und venöse Druck wurden elektromanometrisch registriert. Die Resonanzfrequenz des verwendeten Manometersystems

betrug 35 Hz, so daß bis zu dieser Frequenz mit einer amplitudengetreuen Druckregistrierung zu rechnen ist. Das EKG wurde mit Nadelelektroden von der Thoraxwand des Versuchstieres abgeleitet.

Die Längenmessung des Präparates erfolgte induktiv, die der Spannung photoelektrisch. Längen- und Spannungsaufnehmer waren in Serie mit dem Vorhofstreifen geschaltet. Es zeigte sich, daß Längen- und Spannungsänderung des Präparates in Phase waren.

Zur Kontrolle der mit dem Tonband registrierten Größen lagen im Nebenschluß ein Direktschreiber und ein Kathodenstrahloscillograph, der auch zur Identifizierung der Rezeptoren notwendig war.

Ein Lautsprecher machte die Aktionspotentiale während des Versuchs akustisch wahrnehmbar.

Versuchsablauf

Um vergleichende Aussagen über A- und B-Typ bei Dehnung des Vorhofstreifenpräparates machen zu können, wurden die Vorhof-Afferenzen vorher bei intaktem Kreislauf aus ihrer Zuordnung zur Vorhofdruckkurve klassifiziert. Zur weiteren Kennzeichnung der Rezeptoren wurde auch ihr Verhalten bei Blutvolumenänderung und Schrittmacherreiz untersucht.

Andere im kardialen Rhythmus feuernde Fasern wie Aorten-, Ventrikel- und Barorezeptoren der A. pulmonalis und im Herzrhythmus entladende Lungendehnungsrezeptoren wurden aus ihrer Zuordnung zu EKG und Druckkurven und aus der Reaktion auf Schrittmacherreiz und Lungenblähung ausgeschlossen (PAINTAL, 1963).
Bei geöffnetem Thorax wurden anschließend die Vorhofrezeptoren lokalisiert.

Hinweise auf die Lokalisation ergaben sich schon bei intaktem Kreislauf aus der Zunahme der Impulsaktivität während der Inspiration, die beim B-Typ besonders ausgeprägt ist.

Waren die Rezeptoren im rechten Vorhof lokalisiert, fand sich diese Zunahme schon bei Beginn der Inspiration, während die Reaktion bei links lokalisierten erst einige Herzaktionen später auftrat.

Am aufgeschnittenen Vorhof konnten die Rezeptoren durch die auf manuellen Zug entstehenden Impulssalven sicher rechts oder links lokalisiert werden. Das entsprechende Vorhofstreifenpräparat wurde anschließend über einen Fadenzug mit dem Sinusgenerator verbunden.

Die durch Erhöhung der Vordehnung auftretende tonische Rezeptorentladung war Ausgangspunkt der Reizserien. Die Zahl der Einzelperioden innerhalb einer Reizstufe betrug durchschnittlich 25. Zwischen den einzelnen Stufen lagen jeweils Pausen von 10 - 15 sec.

Auswertung

Die Auswertung der Versuche erfolgte zum Teil manuell vom Direktschrieb, zum Teil durch elektronische Zählgeräte, die eine Bestimmung der Aktionspotentialzahl pro Reizperiode und eine fortlaufende Messung der Momentanfrequenz ermöglichten.

Ausgewertet wurden die Aktionspotentialzahl pro Reizperiode, die mittlere Entladungsrate (Zahl der Entladungen · sec^{-1}), die Salvenfrequenz (mittlere Entladungsfrequenz der jeweiligen Salve (Hz)), die Momentanfrequenz (Impulsintervalle^{-1}) und die Latenz der Reizantwort (msec), in einigen Versuchen zusätzlich die Phasenbeziehung zwischen Längenänderung und Reizantwort.

Der Phasenwinkel wurde folgendermaßen bestimmt: Es wurden die Gipfelpunkte von 2 Sinusperioden markiert, der Punkt der maximalen Reizantwort auf den Sinus projiziert und anschließend das Intervall zwischen maximaler Längenänderung und Reizantwort gemessen. Der Phasenwinkel ergibt sich dann aus dem Verhältnis des Zeitvorlaufs zur Periodendauer.

4. Ergebnisse

Bei intaktem Kreislauf entsprachen die Vorhof-Afferenzen, wie die linke Bildhälfte der Abb. 3 zeigt, der Einteilung PAINTAL's in A- und B-Typ. Außerdem soll die Abbildung den geschilderten Versuchsablauf demonstrieren.

Charakteristisch für den A-Typ ist eine hochfrequente Impulssalve während des PQ-Intervalls des EKG, die zeitlich mit der a-Welle der Vorhofdruckkurve, d.h. der Vorhofkontraktion zusammenfällt.
Für den B-Typ ist eine spät-systolische, im Vergleich zum A-Typ niederfrequente Entladung während der v-Welle, d.h. der Vorhoffüllungsphase kennzeichnend.

Die charakteristische Zuordnung der Impulssalven des A- und B-Typs zur Vorhofdruckkurve blieb übrigens auch bei massiver Änderung der Kreislaufparameter erhalten.

Im Vergleich zu A- und B-Typ fanden sich selten Vorhof-Afferenzen, die gleichzeitig zur a- und v-Welle entluden. Dieser sog. Intermediär-Typ (PAINTAL, 1963) wurde nur einmal analysiert (siehe Abb. 6 und 13).
Die rechte Bildhälfte zeigt das Verhalten von A- und B-Typ bei sinusförmiger Dehnung (Reizfrequenz 1 Hz). Beide beantworten die Dehnung des Präparates mit periodischen Entladungen. Die Reizantwort der Rezeptoren hinsichtlich der Aktionspotentialzahl ist bei Vergleich der einzelnen Reizperioden auffallend regelmäßig (automatische Zählung - unterste Registrierung). Hinzuweisen ist auf die Angleichung der Salvenfrequenzen von A- und B-Typ im Gegensatz zu den unterschiedlichen Impulsfrequenzen bei intaktem Kreislauf.

4.1. Abhängigkeit der Reizantwort von den Reizparametern

4.1.1. Einfluß der Reizfrequenz auf die Reizantwort

Aus der Analyse der Reizantwort bei unterschiedlichen Reizfrequenzen ergeben sich Anhaltspunkte, in welchem Frequenzbereich die Vorhofrezeptoren erregbar sind und wie sich die Zeitdauer des Reizes auf die Reizantwort auswirkt.

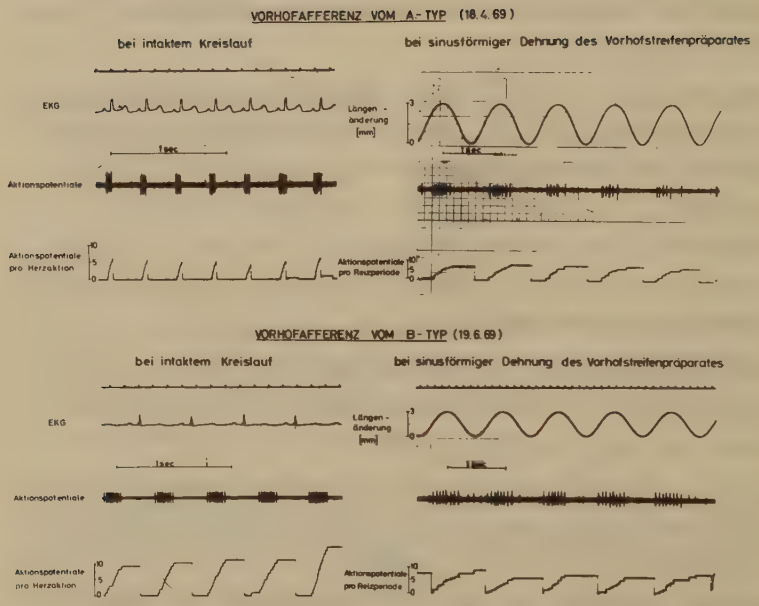

Abbildung 3 **Versuchsablauf**

Links Einzelfaserregistrierung einer typischen A- und B-Vorhofafferenz bei intaktem Kreislauf mit der charakteristischen Zuordnung der Impulssalven zum EKG. **Rechts** das Verhalten dieser Afferenzen bei Dehnung des Vorhofstreifenpräparates (Reizfrequenz 1 Hz). Deutlich zu erkennen ist die Gruppierung der Impulse und die Konstanz der Reizantwort.
In den Einzelabbildungen jeweils unten die automatische Zählung der Aktionspotentiale pro Herzaktion bzw. Reizperiode.

Die Reizantwort der Vorhofrezeptoren wurde im Frequenzbereich von 1 - 10 Hz, in 2 Versuchen von 1 - 8 Hz untersucht. Charakteristisch ist die Abnahme der Aktionspotentialzahl pro Reizperiode mit zunehmender Reizfrequenz. Übereinstimmend ist die Aktionspotentialzahl bei 1 Hz am größten, bei 10 Hz am kleinsten.
Auffallenderweise verhielten sich A- und B-Typ gleich.

Den Einfluß der Reizfrequenz auf die Reizantwort eines A-Typs zeigt eine Original-Registrierung (Abbildung 4). Die Aktionspotentialzahl reduziert sich stufenweise von 11 - 12 Aktionspotentialen bei 1 Hz auf 1 - 2 bei 10 Hz. Die Abnahme wird durch die automatische Zählung der Aktionspotentiale deutlich (mittlere Registrierung).

Bei graphischer Darstellung der Beziehung zwischen Aktionspotentialzahl und Reizfrequenz für einen B-Typ (Abb. 5) ergibt sich im untersuchten Frequenzbereich ein hyperbolischer Kurvenverlauf.
An diesem Beispiel wird auch die geringe Schwankungsbreite der Reizantwort deutlich, die ab 2 Hz maximal 1 Aktionspotential pro Reizperiode beträgt.

Daß die beschriebene hyperbolische Beziehung zwischen Reizfrequenz und Aktionspotentialzahl verallgemeinert werden darf, zeigt eine zusammenfassende Darstellung von 8 Versuchen (Abb. 6). Dabei ist besonders auf das identische Verhalten der beschriebenen Rezeptortypen (A-, B- und Intermediär-Typ) hinzuweisen.

Die unterschiedliche Aktionspotentialzahl in den einzelnen Versuchen, besonders auffallend bei den Reizfrequenzen 1 und 2 Hz, ist durch die unterschiedliche Vordehnung des Streifenpräparates bedingt.

Aus den geschilderten Befunden ergibt sich eine direkte Abhängigkeit der Aktionspotentialzahl von der Dauer der Reizphase.

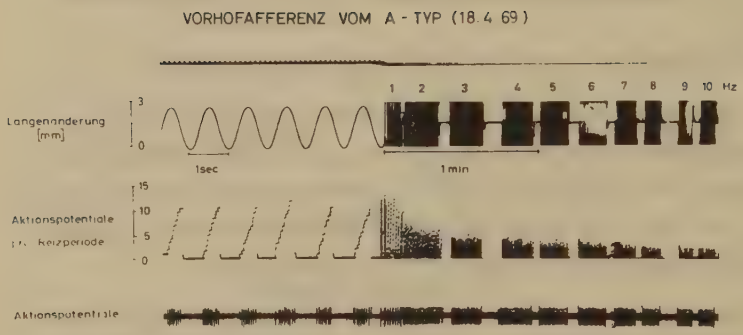

Abbildung 4 Vorhof-Afferenz vom A-Typ bei unterschiedlicher Reizfrequenz (1 - 10 Hz). ORIGINAL-Registrierung.
Die automatische Zählung (Mitte) zeigt die stufenweise Abnahme der Aktionspotentialzahl pro Reizperiode mit zunehmender Reizfrequenz.

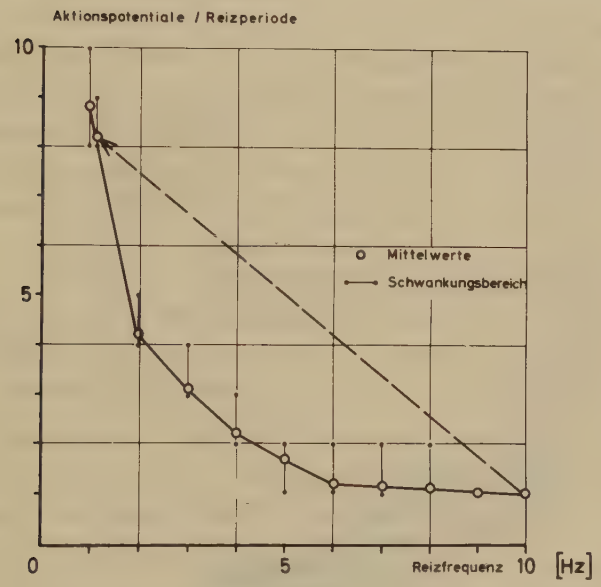

Abbildung 5 Vorhof-Afferenz vom B-Typ bei unterschiedlicher Reizfrequenz (1 - 10 Hz).
Die Beziehung zwischen Reizfrequenz und Aktionspotentialzahl pro Reizperiode zeigt einen hyperbolischen Kurvenverlauf.
Die offenen Kreise geben die Mittelwerte von jeweils 10 Einzelperioden wieder.
Bei Wiederholung der Reizfrequenz 1 Hz ist die Reizantwort (Pfeil) praktisch unverändert im Vergleich zum Reizserienbeginn.
Zu beachten ist die Konstanz der Reizantwort.

ERGEBNISSE VON 8 VERSUCHEN

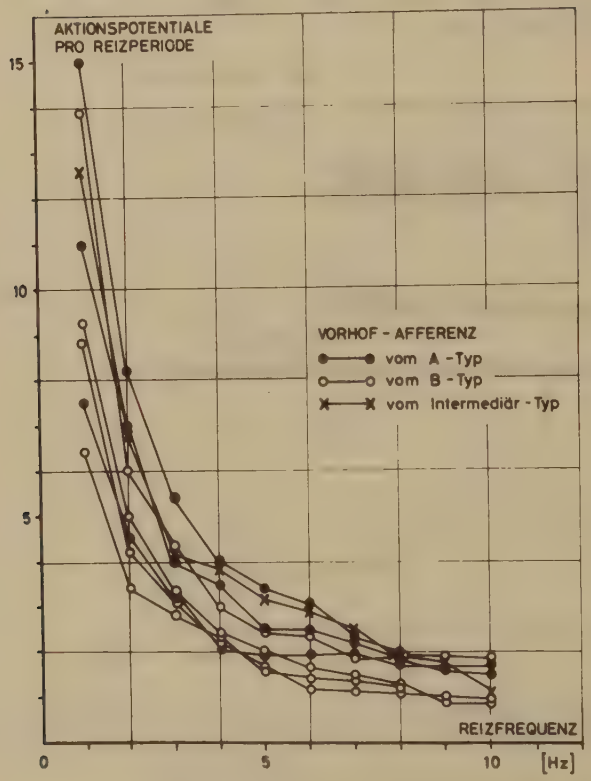

Abbildung 6 Graphische Darstellung von 8 Einzelversuchen.
(Reizamplitude in allen Versuchen 3 mm)
Deutlich wird das identische Verhalten von
A-, B- und Intermediär-Typ.
Die einzelnen Punkte entsprechen Mittelwerten aus
jeweils 10 Einzelperioden.

4.1.2. Einfluß der V o r d e h n u n g auf die Reizantwort

Grundsätzlich konnten die untersuchten Vorhofrezeptoren des A- und B-Typs durch entsprechende Vordehnung in t o n i s c h e Entladung gebracht werden, und zwar stieg die Zahl der Entladung pro Sekunde mit zunehmender Vordehnung an.

Wurde bei erhöhter Vordehnung sinusförmig gereizt, dann war auch die Aktionspotentialzahl pro Reizperiode höher als bei geringerer Vordehnung. Die vorher beschriebene Abhängigkeit der Reizantwort von der Reizfrequenz blieb erhalten, so daß Reizserien unterschiedlicher Vordehnung parallel verschoben sind, und zwar mit zunehmender Vordehnung nach rechts und oben (siehe Abb. 7).

4.1.3. Einfluß der R e i z a m p l i t u d e auf die Reizantwort

Um den Einfluß der Anstiegssteilheit des Reizes auf die Reizantwort analysieren zu können, wurden die Streifenpräparate mit unterschiedlicher Reizamplitude gedehnt.

Dabei sprach der B-Typ (Abb. 8) deutlich auf unterschiedliche Reizamplituden an. Bei einer Amplitudenvergrößerung von 3 auf 5 mm nahm die Aktionspotentialzahl bei einer Reizfrequenz von 1 Hz von 8 auf 12, bei 2 Hz von 5 auf 8 zu.

Hinzuweisen ist in diesem Beispiel auf die gleiche Aktionspotentialzahl bei 1 Hz (Reizamplitude: 3 mm) und 2 Hz Reizamplitude: 5 mm), was bedeutet, daß die Amplitudenvergrößerung gerade den Einfluß der Reizfrequenz auf die Aktionspotentialzahl aufhebt. Allerdings bestehen Unterschiede hinsichtlich der Salvendauer und der Momentanfrequenz (Impulsintervalle^{-1}). Aus diesem Beispiel wird auch ersichtlich, daß die Momentanfrequenz sowohl bei Amplitudenvergrößerung als auch bei Reizfrequenzerhöhung zunimmt.

Die unter den gleichen Bedingungen (Reizamplitude 3 bzw. 5 mm) untersuchte Vorhof-Afferenz vom A-Typ zeigte keine Veränderung der Aktionspotentialzahl pro Reizperiode. Auch bei einem mit den Amplituden 1, 5 und 5 mm untersuchten A-Typ (Abb. 9) blieb die Aktionspotentialzahl gleich. Diese ist allerdings nur e i n Gesichtspunkt in der Analyse der Reizantwort. Daß auch der A-Typ von der Reizamplitude abhängig ist, ergab sich aus diesem Versuch, da die Gruppierung der Impulse amplitudenabhängig war. Bei kleiner Reizamplitude ging

VORHOF - AFFERENZ VOM A - TYP (18. 4. 1969)
BEI UNTERSCHIEDLICHER VORDEHNUNG

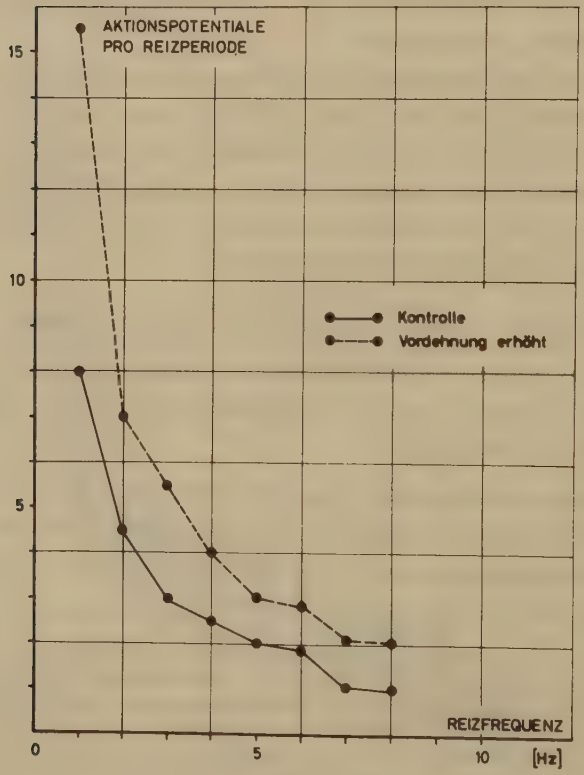

Abbildung 7 Einfluß der Vordehnung auf die Reizantwort einer Vorhof-Afferenz vom A-Typ.
Mit Erhöhung der Vordehnung nimmt die Aktionspotentialzahl pro Reizperiode zu. Reizserien unterschiedlicher Vordehnung zeigen einen parallelen Kurvenverlauf.

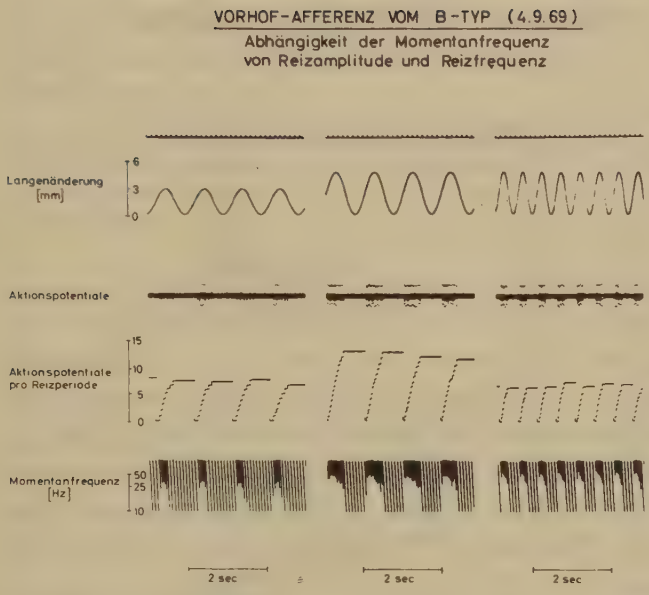

Abbildung 8 Reizantwort einer Vorhof-Afferenz vom B-Typ bei unterschiedlichen Reizamplituden (3 bzw. 5 mm). Mit Vergrößerung der Reizamplitude nehmen die Aktionspotentialzahl pro Reizperiode und auch die Momentanfrequenz deutlich zu (vgl. 1. und 2. Registrierausschnitt). Eine Erhöhung der Reizfrequenz bei gleichbleibender Amplitude (vgl. 2. und 3. Registrierausschnitt) bewirkt ebenfalls eine Zunahme der Momentanfrequenz, dabei nimmt allerdings die Aktionspotentialzahl pro Reizperiode ab.

VORHOF - AFFERENZ VOM A - TYP
VERHALTEN BEI UNTERSCHIEDL. REIZAMPLITUDEN

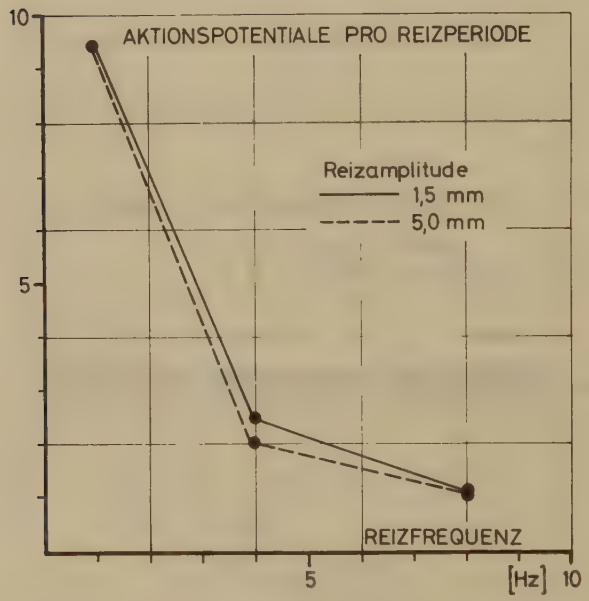

Abbildung 9 Reizantwort einer Vorhof-Afferenz vom A-Typ bei unterschiedlicher Reizamplitude (1,5 bzw. 5 mm)

Die Aktionspotentialzahl pro Reizperiode bleibt trotz unterschiedlicher Reizamplituden praktisch gleich. Getestet wurden die Reizfrequenzen 1, 4 und 8 Hz.
Die Punkte entsprechen Mittelwerten aus jeweils 9 Einzelperioden.

die Reizantwort der Einzelperioden kontinuierlich ineinander über, während bei größerer deutliche Intervalle zwischen den Impulssalven auftraten.

Eine Entscheidung, ob A- und B-Typ unterschiedlich auf Reizamplitudenänderung ansprechen, ist jedoch wegen der geringen Anzahl der Versuche nicht möglich.

Bei den Reizserien mit unterschiedlicher Reizamplitude fand sich auch hier die oben beschriebene Abhängigkeit von der Reizfrequenz, so daß Kurven mit unterschiedlicher Reizamplitude parallel verschoben sind.

4.2. Untersuchungen zum Proportional-Differential-Verhalten der Vorhofrezeptoren

Weitere Gesichtspunkte, unter denen in der Rezeptorphysiologie die Reizantwort von Mechanorezeptoren analysiert wird, sind die mittlere Entladungsrate, die Salvenfrequenz, die Momentanfrequenz und die Phasenbeziehung zwischen Reiz und Reizantwort. Bei Kenntnis dieser Größen lassen sich qualitative und quantitative Angaben zur Proportional-Differential-Empfindlichkeit der Vorhofrezeptoren machen.

Die mittlere Entladungsrate (Zahl der Entladungen pro Sekunde) nahm trotz der Abnahme der Aktionspotentialzahl pro Reizperiode mit steigender Reizfrequenz zu. Hinsichtlich der Lage der Kurvenmaxima fanden sich 2 Kurventypen. Bei dem einen (linke Bildhälfte der Abb. 10) lag dieses Maximum bei einer Reizfrequenz von 6 oder 7 Hz. Wie aus der Abbildung hervorgeht, nahm die mittlere Entladungsfrequenz bei höheren Reizfrequenzen wieder ab. Demgegenüber ist der zweite Kurventyp (rechte Bildhälfte der Abb. 10) durch einen praktisch kontinuierlichen Anstieg der Entladungsrate bis zur Reizfrequenz 10 Hz gekennzeichnet, wobei offen bleibt, ob dieser Wert dem erreichbaren Maximum der Entladungszahl pro Sekunde entspricht. Der generell zu beobachtende, unstete Verlauf der Einzelkurven kommt durch den sukzessiven Wegfall von Aktionspotentialen mit Zunahme der Reizfrequenz zustande.

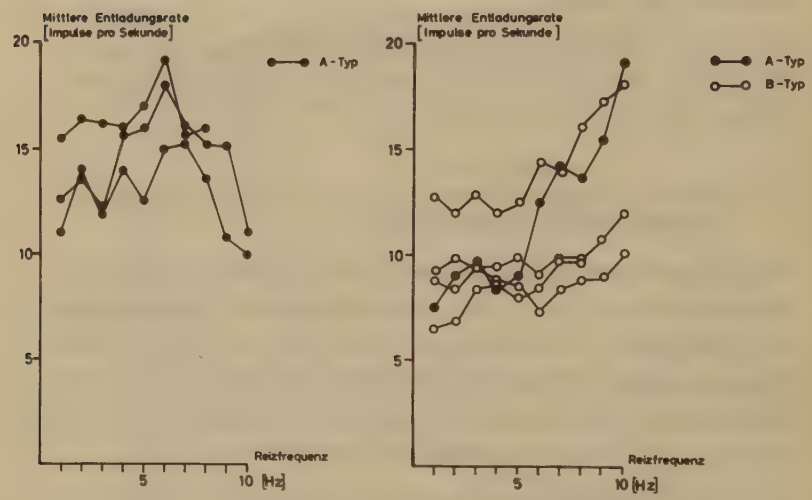

Abbildung 10 Abhängigkeit der mittleren Entladungsrate (Entladungen pro Sekunde) von der Reizfrequenz.

Es finden sich 2 Kurventypen (linke bzw. rechte Bildhälfte), die sich durch die Lage der Kurvenmaxima unterscheiden.

Die einzelnen Punkte sind Mittelwerte aus jeweils 10 Einzelperioden.

Die Salvenfrequenz (mittlere Entladungsfrequenz der jeweiligen Salve) stieg im Reizfrequenzbereich von 1 - 8 Hz (Abb. 11) von durchschnittlich 18 bei einer Reizfrequenz von 1 Hz auf 35 bei 8 Hz an. Die Auswertung ist nur bis zu einer Reizfrequenz von 8 Hz sinnvoll, da oberhalb dieser Frequenz die Reizantwort auf 1 - 2 Aktionspotentiale reduziert ist und deshalb nicht mehr von einer Salve gesprochen werden kann. Die beschriebene Zunahme der Salvenfrequenz fand sich trotz frequenzproportionaler Abnahme der Aktionspotentialzahl und der Salvendauer.

Der Anstieg der Salvenfrequenz mit zunehmender Reizfrequenz weist auf die Bedeutung der Anstiegssteilheit als wichtigen Reizparameter hin. Unterschiede zwischen A- und B-Typ bestanden auch hier nicht.

Durch Auswertung der Momentanfrequenz (Impulsintervalle $^{-1}$) ergeben sich Hinweise auf das Übertragungsverhalten der Vorhofrezeptoren. Die Beziehung der maximalen Momentanfrequenz zur maximalen Längenänderung ermöglicht quantitative Angaben über die Phasenbeziehung zwischen Reiz und Reizantwort und damit die Entscheidung, ob das Übertragungsverhalten bei den verschiedenen Reizfrequenzen linear oder unlinear ist. Das Übertragungsverhalten (linear - unlinear) zeigt an, inwieweit ein Ansprechen der Rezeptoren auf die Längenänderung (l) oder auf die Geschwindigkeit der Längenänderung (dl/dt) vorliegt. Das Ausmaß der Unlinearität wird durch den Phasenwinkel angegeben.

Wie Abb. 12 zeigt, entlädt der untersuchte Rezeptor vom A-Typ bei kleiner Reizamplitude und niedriger Reizfrequenz kontinuierlich. Die Momentanfrequenz ist sinusförmig moduliert. Die maximale Momentanfrequenz, die dem kleinsten Intervall in der jeweiligen Impulsfolge entspricht, fällt mit dem Maximum der Längenänderung zusammen. Diese Übereinstimmung entspricht einem linearen Übertragungsverhalten des Rezeptors. Der Phasenwinkel ist 0.

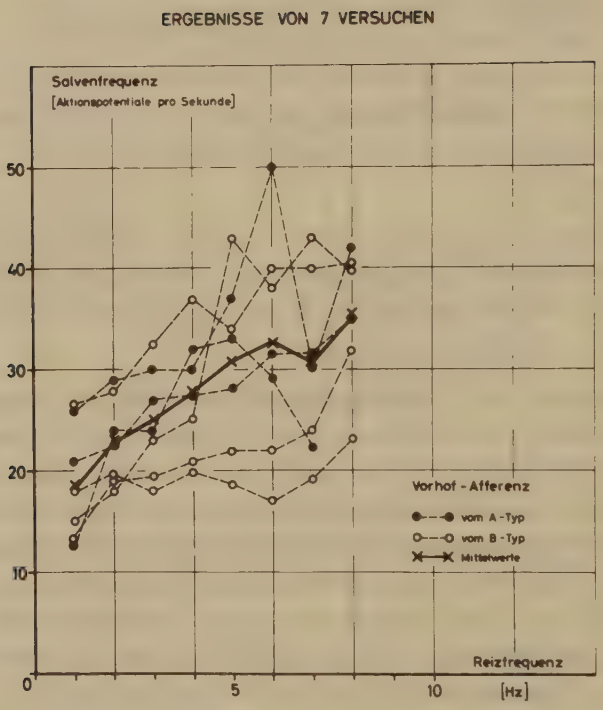

Abbildung 11 Abhängigkeit der Salvenfrequenz von der Reizfrequenz.

Die Mittelwertskurve der Einzelversuche steigt im Frequenzbereich 1 - 8 Hz praktisch kontinuierlich an.

Die Auswertung erfolgte aus den im Text genannten Gründen nur bis zu einer Reizfrequenz von 8 Hz.

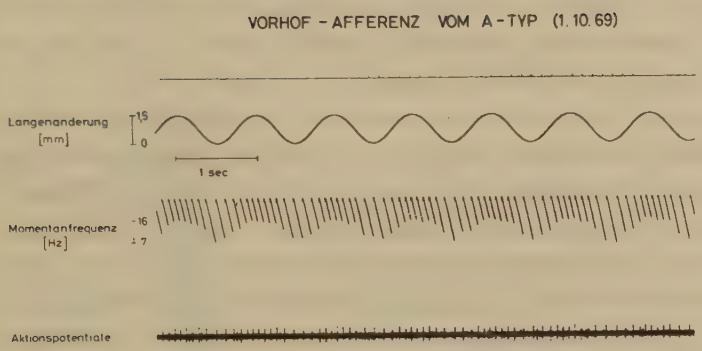

Abbildung 12 Sinusförmige Modulation der Momentanfrequenz (Impulsintervalle $^{-1}$) bei einer Vorhof-Afferenz vom A-Typ.

Reizamplitude: 1,5 mm Reizfrequenz: 1 Hz

Die maximale Momentanfrequenz entspricht dem Maximum der Längenänderung. Die Reizantwort der Einzelperioden geht kontinuierlich ineinander über.

Demgegenüber lag in allen übrigen Versuchen, die mit den Reizamplituden 3 und 5 mm durchgeführt wurden, die maximale Momentanfrequenz konstant vor dem Reizmaximum.

Diese Phasenverschiebung spricht für ein unlineares Übertragungsverhalten der Vorhofrezeptoren, das übrigens auch bei dem in Abb. 12 gezeigten Rezeptor bei Vergrößerung der Reizamplitude (von 1,5 auf 5 mm) nachgewiesen werden konnte. (Phasenwinkel 14^{o} bei Reizamplitude 5 mm gegenüber 0 bei 1,5 mm.)
Da sich mit zunehmender Reizfrequenz die Impulssalven und damit auch die maximale Momentanfrequenz immer mehr in die Anstiegsflanke des Sinusreizes verschieben, nimmt die Unlinearität in der Reizantwort der Vorhofrezeptoren frequenzabhängig zu. Als Beispiel für das Verhalten eines B-Typs seien die Phasenwinkel bei den unterschiedlichen Reizfrequenzen genannt: 1 Hz - $32,5^{o}$; 2 Hz - 46^{o}; 3 Hz - $48,5^{o}$; 4 Hz - 75^{o}. Auffallenderweise nahm der Phasenwinkel bei noch höheren Reizfrequenzen wieder ab.

Als Schlußfolgerung ergibt sich aus den geschilderten Befunden, daß die Vorhofrezeptoren eine Differentialquotienten-Empfindlichkeit aufweisen. Nur unter besonderen Versuchsbedingungen (niedrige Reizfrequenz, kleine Reizamplitude) wurde der Reiz proportional übertragen.

Die von der Reizfrequenz abhängige Phasenverschiebung geht auch indirekt aus der Latenz der Reizantwort (msec) hervor, die in allen Versuchen bestimmt wurde (Abb. 13). Damit lassen sich die vorher geschilderten Einzelbefunde stützen.
Als Latenz der Reizantwort wurde das zeitliche Intervall zwischen dem Beginn der Längenänderung und dem ersten Aktionspotential der entstehenden Impulssalve definiert. Mit ansteigender Reizfrequenz tritt das erste Aktionspotential zunehmend eher auf, was dem vorher genannten Befund entspricht, daß mit zunehmender Reizfrequenz die Impulssalven immer mehr in die Anstiegsflanke des Sinusreizes verschoben werden und damit auch der Phasenwinkel zunimmt. Dieses Verhalten gilt bis zu einer Reizfrequenz von 6 Hz, da die Mittelwertskurve

ERGEBNISSE VON 8 VERSUCHEN

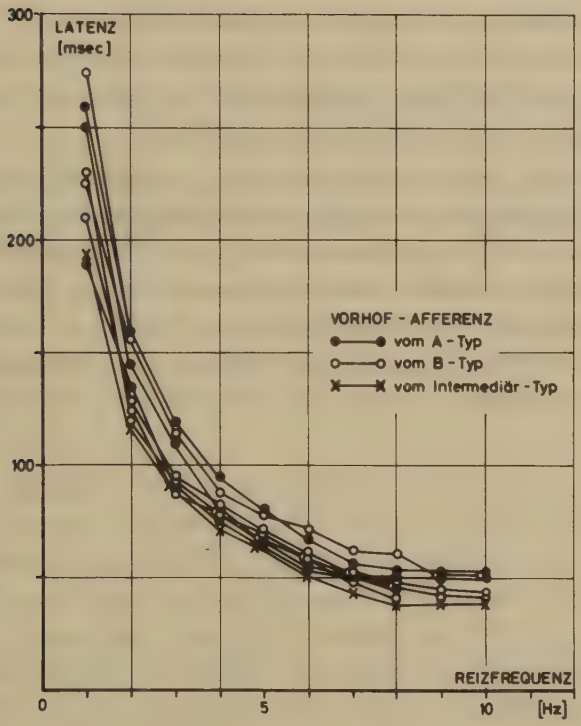

Abbildung 13 Abhängigkeit der Latenz der Reizantwort (msec) von der Reizfrequenz.

Die Beziehung zwischen Reizfrequenz und Latenz der Reizantwort zeigt einen hyperbolen Kurvenverlauf, der ab 7 Hz praktisch abzissenparallel ist.
Deutlich wird das einheitliche Verhalten von A-, B- und Intermediär-Typ.
Als Latenz der Reizantwort ist das zeitliche Intervall zwischen dem Beginn der Längenänderung und dem ersten Aktionspotential der folgenden Impulssalve definiert.

der Latenz bei noch höheren Reizfrequenzen einen abszissenparallelen Verlauf zeigt. Das bedeutet, daß in diesem Frequenzbereich der Phasenwinkel wieder kleiner wird, wie es vorher für einen B-Rezeptor beschrieben wurde.

Bis 6 Hz steht demnach die Latenz der Reizantwort in direkter Beziehung zur Dauer der Reizphase. Die Erklärung für dieses Verhalten dürfte in der unterschiedlichen Anstiegssteilheit des Sinusreizes liegen, die durch die jeweilige Reizfrequenz bestimmt wird.

Wie schon indirekt aus der Abnahme der Aktionspotentialzahl pro Reizperiode und der gleichzeitigen Zunahme der Salvenfrequenz mit ansteigender Reizfrequenz hervorgeht, nimmt die Dauer der Impulssalven mit zunehmender Reizfrequenz ab. Der Kurvenverlauf ähnelt dem der Beziehung zwischen Latenz und Reizfrequenz.
Demnach steht die Dauer der Impulssalven in direkter Abhängigkeit zur Dauer der Reizphase.

5. Kritik der Methode

Am geeignetesten für die Fragestellung dieser Arbeit wäre wegen der übersichtlichen Versuchsbedingungen das isolierte Vorhof-Vagus-Präparat. Als wichtige Information würde aber die Klassifizierung in A- und B-Typ und damit die Möglichkeit entfallen, die Reizantwort der Vorhofrezeptoren bei sinusförmiger Dehnung zu vergleichen.

Eine Einschränkung in der Interpretation der Ergebnisse ergibt sich aus der in den Versuchen gewählten Reizform. Unter Kreislaufbedingungen wird das Vorhofrezeptorareal konzentrisch, und nicht wie unter Versuchsbedingungen nur in einer Richtung gedehnt. Darauf könnten auch die bei Dehnung niedrigeren Salvenfrequenzen (siehe Abb. 1) zu beziehen sein. Dadurch werden zwar Rückschlüsse auf die Erregungsbedingungen der Vorhofrezeptoren bei intaktem Kreislauf erschwert, die vorliegende Arbeit soll jedoch die Übertragungseigenschaften dieser Rezeptoren unter definierten Reizparametern analysieren.

In der begrenzten Überlebenszeit der Rezeptoren sehen wir keine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse. In der Literatur sind die Vorhofrezeptoren als wenig O_2-Mangel-empfindlich bekannt. LANGREHR nennt Überlebenszeiten von maximal 15 Minuten. In unseren Versuchen ergaben sich Zeiten von durchschnittlich 25 Minuten, während der die Rezeptoren auf Dehnung ansprachen. Der Maximalwert betrug sogar 38 Minuten. Aus diesen Zeiten läßt sich der Einfluß der oxygenisierten TYRODE-Lösung ablesen. Für das Ende der Rezeptoraktivität war charakteristisch, daß der Rezeptor plötzlich nicht mehr auf den Sinusreiz ansprach und in unregelmäßigen Impulssalven entlud, bis schließlich keine Entladungen mehr auftraten. Daher ist anzunehmen, daß die Rezeptoren während der Untersuchung funktionsfähig waren.

Die verwendeten Reizamplituden entsprechen annähernd den an Katzen gemessenen Vorhofumfangsänderungen während der Herzaktion (ARNDT, unveröffentlichte Befunde). Diese Messungen bieten allerdings nur Anhaltspunkte, da aus ihnen nicht der Anteil der Vorhofhinterwand an der Vorhofumfangsänderung hervorgeht.

Die als Reiz verwendete sinusförmige Längenänderung besteht aus zwei Komponenten, einmal aus der aktiven Dehnung, die vom Sinusgenerator mechanisch vorgegeben wird, und zum anderen aus der passiv verlaufenden Entdehnung, die durch die elastischen Rückstellkräfte der Muskulatur erfolgt. Der Verlauf der Entdehnungsphase ist jedoch von der Vordehnung abhängig. Mit einem sinusförmigen Verlauf der Entdehnung ist erst bei einer entsprechenden Vordehnung der elastischen Elemente zu rechnen. Hinweise, daß die zur tonischen Rezeptorentladung führende Vordehnung dazu ausreicht, ergeben sich aus Abb. 12, da die Momentanfrequenz auch während der Entdehnung sinusförmig entsprechend der Längenänderung moduliert ist.

Die Vordehnung des Streifenpräparates konnte nicht exakt gemessen werden, weil das Nerv-Muskel-Präparat nicht vollständig von seinen pulmo-mediastinalen Verankerungen gelöst werden konnte (Gefahr der Nervenverletzung), und so ein Teil der aufgewendeten Spannung auch auf andere Gewebsbezirke einwirkte. Es besteht jedoch Grund zu der Annahme, daß die Vordehnung innerhalb der einzelnen Versuche nur gering voneinander abwich, da erstens die zur tonischen Rezeptorentladung führende Vordehnung einheitlicher Ausgangspunkt der Reizserien war, und zweitens nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchen hinsichtlich der Aktionspotentialzahl und der Salvenfrequenz bestehen. Das würde allerdings ein auf die Vordehnung quantitativ gleiches Ansprechen von A- und B-Typ voraussetzen. Fehlinterpretationen hinsichtlich der Phasenbeziehung zwischen Reiz und Reizantwort ergeben sich, wenn beispielsweise die Spannung gegenüber der Länge des Streifenpräparates einen Phasenvorlauf hat (RACK, 1966), und dieses Verhalten bei der Analyse der Reizantwort unberücksichtigt bleibt. In diesen Versuchen (siehe unter Registrierung, Seite 9) waren jedoch bei Testung Längen- und Spannungsänderungen des Präparates im Frequenzbereich 1 - 10 Hz und bei den verwendeten Reizamplituden in Phase. Die Größe der Spannungsentwicklung am Präparat blieb über den genannten Frequenzbereich gleich, was für eine amplitudengetreue Übertragung des mechanischen Reizes auf das Streifenpräparat spricht.

Abschließend ist festzustellen, daß die in den Versuchen verwendeten Reizfrequenzen mit dem Frequenzgehalt der Vorhofdruckkurve korrelieren, während die Reizamplituden annähernd den Vorhofumfangsänderungen bei intaktem Kreislauf entsprechen.

6. Diskussion

Da bisher keine vergleichbaren Untersuchungen der Vorhofrezeptoren unter definierten Reizparametern vorliegen, sollen zuerst die Ergebnisse im Vergleich zu anderen Mechanorezeptoren diskutiert werden. Dabei stehen die Abhängigkeit der Reizantwort von den Reizparametern und die Phasenbeziehung zwischen Reiz und Reizantwort im Vordergrund.

Die hyperbole Beziehung zwischen Aktionspotentialzahl und Reizfrequenz ist das auffallendste Ergebnis dieser Untersuchungen. Daraus ergibt sich eine annähernd lineare Abhängigkeit der Reizantwort von der Dauer des Reizes. Eine ähnliche, direkte Beziehung besteht auch zwischen der Reizdauer und der Zeitdauer der entstehenden Impulssalven. Auf die Bedeutung dieser Befunde für die Dauer der A- und B-Salven bei intaktem Kreislauf wird später eingegangen.

Qualitativ ähnliche Befunde wurden an der Muskelspindel (Übersicht bei MATTHEWS, 1964) und den Barorezeptoren des Carotissinus (SPICKLER und KEZDI, 1967) erhoben, da auch bei diesen Mechanorezeptoren die Aktionspotentialzahl mit zunehmender Reizfrequenz abnimmt.

Außer der Zeitdauer des Reizes kommen prinzipiell für die Verringerung der Aktionspotentialzahl noch 2 weitere Faktoren in Frage. Einmal könnte sie für höhere Reizfrequenzen durch das Refraktärverhalten des Axons erklärt sein, wie es von einigen Autoren für die Muskelspindel (GRÜSSER/THIELE, 1968) diskutiert wird. Da jedoch, wie Abb. 1 zeigt, bei intaktem Kreislauf die Salvenfrequenzen von A- und B-Typ höhere Werte haben und außerdem die maximale Reizfrequenz nur 10 Hz betrug, entfällt hiermit das Refraktärverhalten als limitierender Faktor der Reizantwort. In den eigenen Versuchen ist die zweite Erklärungsmöglichkeit näherliegend, daß durch die mechanischen Eigenschaften des den Rezeptor umgebenden Gewebes bei höheren Reizfrequenzen nur noch ein Bruchteil des Reizes am Rezeptor wirksam wird. Nach Untersuchungen JAHN's (1969) an der isolierten Muskelspindel beträgt die Auslenkung der Äquatorialregion bei hohen Reizfrequenzen infolge der zunehmenden Steifheit der intrafusalen Muskulatur nur noch wenige Prozent der ursprünglichen Längenänderung. Damit läßt sich die bei hohen Reizfrequenzen auftretende Reduzierung der Reizantwort auf eine mechanisch bedingte Verringerung der Reizgröße beziehen.

Weiter geht aus der reduzierten Reizantwort bei der höchsten Reizfrequenz (10 Hz) hervor, daß die Vorhofrezeptoren nur auf niedrige Reizfrequenzen innerhalb eines relativ engen Frequenzbereiches ansprechen. Dieses Ergebnis ist insofern interessant, da auch die Vorhofdruckkurve annähernd diesen Frequenzgehalt aufweist, wie später im einzelnen erörtert wird. Ob eine konzentrische Dehnung des Rezeptorareals diesen Befund modifiziert, muß offenbleiben.

Aus den zwei Kurventypen der mittleren Entladungsrate (siehe Abb. 10) ergibt sich allerdings ein Hinweis, daß die Vorhofrezeptoren auch noch oberhalb einer Reizfrequenz von 10 Hz auf Dehnung ansprechen, da für den Kurventyp der rechten Bildhälfte ebenfalls wie links ein Abfall der mittleren Entladungsrate nach einem Kurvenmaximum zu erwarten ist. Der Kurvenverlauf der linken Bildhälfte findet sich allgemein bei PD - empfindlichen Rezeptoren unter Sinusreiz z. B. bei der Muskelspindel und auch bei Photorezeptoren.

Offenbar beeinflußt die Vordehnung die Reizantwort der Vorhofrezeptoren, da die Entladungsfrequenz einheitlich mit Erhöhung der Vordehnung zunahm. Dieses Verhalten könnte durch Untersuchungen an der Muskelspindel (KATZ, 1950) erklärt werden, bei der eine von der Vordehnung quantitativ abhängige Depolarisation der Nervenendverzweigungen nachgewiesen werden konnte, die linear korreliert ist mit der Impulsfrequenz der entstehenden Entladungen.

Im Gegensatz zu Reizfrequenz und Vordehnung beeinflußten Änderungen der Reizamplitude die Reizantwort von A- und B-Typ unterschiedlich. Der B-Typ zeigte eine deutliche Reizamplitudenabhängigkeit, für die sich auch in der Literatur Hinweise finden. PAINTAL (1953), CHAPMAN (1958) und Mühl (zitiert bei KRAMER 1959) konnten die Zunahme der Entladungsfrequenz bei Amplitudenvergrößerung am isolierten Vorhof durch Injektion unterschiedlicher Volumina oder entsprechende Ballondehnung nachweisen.

Bei den hier untersuchten Vorhof-Afferenzen vom A-Typ blieb die Aktionspotentialzahl bei unterschiedlicher Reizamplitude zwar gleich, jedoch spricht auch der A-Typ auf die Anstiegssteilheit an, da die Gruppierung der Impulse, die Salvenfrequenz und der Phasenwinkel amplitudenabhängig sind. Diese Befunde könnten prinzipiell als ein quantitativ unterschiedliches Ansprechen von A- und B-Typ auf Reiz-

amplitudenänderungen gedeutet werden. Allerdings würde auch eine in den einzelnen Versuchen unterschiedliche Vordehnung, die nicht quantitativ bestimmt werden konnte, möglicherweise die Reizantwort bei Amplitudenänderungen beeinflussen. Daher wären Versuche notwendig, in denen das Rezeptorverhalten bei gleicher Vordehnung analysiert werden kann.

Hinweise auf das dynamische Rezeptorverhalten ergeben sich schon aus dem Befund, daß oberhalb einer Reizfrequenz von 2 Hz nur noch die Dehnungsphase mit afferenten Impulsen beantwortet wird, während der Rezeptor in der Enddehnungsphase schweigt. Wird jedoch die der Enddehnungsphase entsprechende Vordehnung konstant aufrecht erhalten, so antwortet der Rezeptor mit einer tonischen Entladung. Das geschilderte Verhalten könnte durch Untersuchungen an Vorhof-Afferenzen des B-Typs (CHAPMAN, 1958) erklärt werden, die unter Sprungfunktionen bei Reizbeginn über- und bei Reizabbruch unterschwingende Reizantworten zeigten, was nach KATZ (1950) an der Muskelspindel auf ein entsprechendes Verhalten des Generatorpotentials zu beziehen ist. Dieser für PD - Rezeptoren unter Sprungfunktionen typische Verlauf des Generatorpotentials läßt sich durch Modellvorstellungen (Fließgleichgewichtssysteme, DITTBERNER und ZERBST, 1968) deuten. Ein ähnliches Verhalten bei dynamischer Reizgebung zeigen auch die Barorezeptoren des Carotissinus (BRONK und STELLA, 1935; EAD, GREEN und NEIL, 1952; LANDGREN, 1952; FRANZ, 1968).

Das Übertragungsverhalten der Vorhofrezeptoren wird entscheidend durch die Amplitude und Frequenz des Reizes beeinflußt.

Das nur unter besonderen Versuchsbedingungen (niedrige Reizfrequenz, kleine Reizamplitude - Abbildung 12) nachweisbare lineare Übertragungsverhalten entspricht einer Proportionalanzeige der Länge. Die sonst in allen Versuchen vorhandene Unlinearität in der Reizantwort, die auf die Verwendung größerer Reizamplituden und damit größerer Anstiegssteilheiten zurückzuführen ist, spricht für eine Differentialquotienten-Empfindlichkeit der Rezeptoren. Bei

ihrer quantitativen Bestimmung ergibt sich eine frequenzproportionale Zunahme des Phasenwinkels bis zu einer Reizfrequenz von 5 Hz. Das bedeutet ein zunehmendes Ansprechen der Rezeptoren auf die Geschwindigkeit der Längenänderung. Jedoch wurde eine reine Geschwindigkeitsantwort, die einem Phasenwinkel von 90° entsprechen würde, nie beobachtet. Damit sind diese Ergebnisse nur zum Teil mit Untersuchungen LANGREHR's (1960) in Einklang zu bringen, der bei Dehnung von Vorhofhinterwandarealen allein die Dehnungsgeschwindigkeit als den entscheidenden Faktor der Rezeptorerregung ansah. Allerdings sind gegen diese Experimente Einwände zu erheben, da erstens die Dehnungsamplituden außerhalb des physiologischen Bereiches lagen (Dehnung der Präparate um 100 % ihrer Ausgangslänge gegenüber gemessenen Vorhofumfangsänderungen von maximal 5 % während der Vorhofaktion (ARNDT, unveröffentlichte Befunde)), da zweitens die manuelle Dehnung kein definierter Reiz ist und da drittens die Zeitdauer der Dehnung nur indirekt aus der Impulssalvendauer bestimmt werden konnte, was bei langsamer Dehnung nach den hier geschilderten Ergebnissen problematisch ist. Im Gegensatz dazu ist der hier verwendete Sinusreiz besonders geeignet, die Phasenbeziehung zwischen Reiz und Reizantwort zu beurteilen.

Nach dieser Analyse lassen sich die Vorhofrezeptoren des A- und B-Typs als proportional-differentialquotienten-empfindliche Mechanorezeptoren klassifizieren. Das Ausmaß der PD - Empfindlichkeit ist von der Anstiegssteilheit abhängig.

In der Literatur (WHITTERIDGE, 1953; DAWES, 1953; STRUPPLER, 1955; HEYMANS/NEIL, 1958) sind immer wieder für A- und B-Typ zwei unterschiedliche Rezeptoren postuliert worden, der A-Rezeptor wurde als Spannungs- und Druckrezeptor dem B-Typ als Dehnungs- bzw. Volumenrezeptor gegenübergestellt. Nach diesen Autoren soll die unterschiedliche Funktion durch eine entsprechende Anordnung der Rezeptoren bedingt sein, nämlich eine In-Serie-Schaltung des A-Rezeptors und eine Parallel-Schaltung des B-Rezeptors zu den Vorhof-Myocardfasern. Weiter hilft in dieser Frage das Verhalten der Vor-

hof-Afferenzen bei Spontankontraktion des eingespannten Vorhofstreifenpräparates. Ein parallel zur Muskulatur angeordneter Rezeptor müßte während der Kontraktion schweigen - ein Kriterium, das beispielsweise bei der Differenzierung zwischen Muskelspindel und Sehnenrezeptor (MATTHEWS, 1964) Anwendung findet. Wie Abbildung 14 jedoch zeigt, verhalten sich die Vorhof-Afferenzen vom B-Typ nicht wie parallel geschaltete Rezeptoren, da es synchron mit der Vorhofkontraktion zur Entladung kommt. Ein ähnliches Beispiel findet sich bei PAINTAL (1953), bei dem sich der isolierte Vorhof spontan über einem konstanten Volumen kontrahiert. Auch hier nimmt die Impulsfrequenz des B-Typs rhythmisch jeweils mit der Vorhofkontraktion zu. Auch histologisch läßt sich die Annahme einer unterschiedlichen Anordnung von A- und B-Typ wenig stützen, da die rezeptorischen Nervenendigungen übereinstimmend im Endokard gefunden werden und nur selten zur Vorhofmuskulatur Beziehung haben (sog. perimuskuläre Endigungen (NONIDEZ, 1937)).

Weiterhin wird der A-Typ in der Literatur gegenüber dem langsam adaptierenden B-Typ (PAINTAL, 1953; CHAPMAN, 1958; MÜHL, 1959) als schnell adaptierend angesehen (DICKINSON, 1950; STRUPPLER, 1955; LANGREHR, 1960; PAINTAL, 1963).

Diese Schlußfolgerungen wurden zum Teil aus dem Rezeptorverhalten bei intaktem Kreislauf gemacht, wo, wie oben ausgeführt, unübersichtliche Verhältnisse herrschen, die eine Beantwortung solcher Fragen erschweren. LANGREHR untersuchte Vorhofrezeptoren bei konstanter manueller Dehnung des Vorhofs und kam zu dem Ergebnis, daß die Vorhofrezeptoren zu Daueraktivitäten nicht fähig sind, da ihre Impulsaktivität 1 - 8 Sekunden nach Reizbeginn erlosch. Dem widersprechen unsere Untersuchsergebnisse, da übereinstimmend A- und B-Typ durch entsprechende Vordehnung in tonische Entladung gebracht werden konnten. Hinweise auf das Adaptationsverhalten des A-Typs ergeben sich, wenn nach Beendigung des Sinusreizes der Rezeptor unter konstanter Vordehnung entlädt. Aus Abb. 15 ist deutlich zu ersehen, daß der A-Typ tonisch entlädt und daß während einer Zeit von über 30 Sekunden

VORHOF - AFFERENZ VOM B - TYP (19.6.69)

Spontanentladung bei isometrischer Kontraktion des Vorhof - streifenpräparates.(Frequenz der Vorhof-Kontraktion ~ 3,3 Hz)

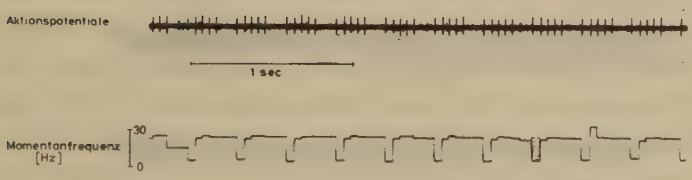

Abbildung 14 Verhalten einer Vorhof-Afferenz vom B-Typ bei Spontankontraktion des eingespannten Vorhofstreifenpräparates.
Die Rezeptorentladung ist mit der Vorhofkontraktion zeitlich gekoppelt, was einer Parallel-Schaltung des Rezeptors zur Vorhofmuskulatur widerspricht. Die einzelnen Vorhofkontraktionen werden am Verlauf der Momentanfrequenz besonders deutlich.

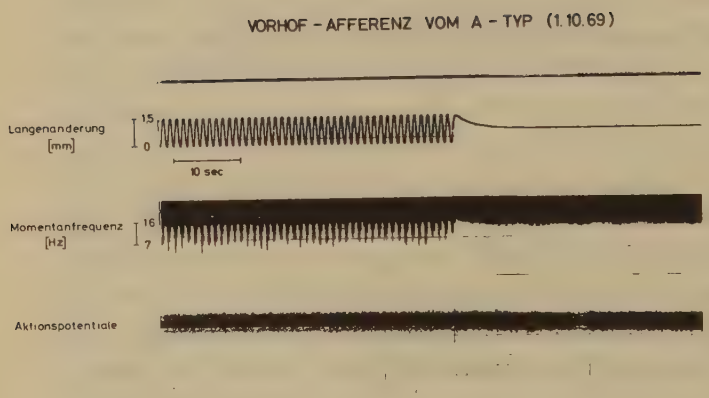

Abbildung 15 Tonische Entladung einer Vorhof-Afferenz vom A-Typ im Anschluß an eine Reizserie (Reizfrequenz 1 Hz).

Der Rezeptor entlädt unter konstanter Vordehnung über eine Zeit von mehr als 30 Sekunden ohne Änderung der Momentanfrequenz (Mitte).

die Momentanfrequenz der Entladung praktisch konstant bleibt, in der sich die Adaptation bemerkbar machen müßte. Nach diesem Befund ist der A-Typ ebenso wie der B-Typ ein langsam adaptierender Mechanorezeptor.

Entgegen dem Postulat zweier unterschiedlicher Rezeptoren ergibt sich aus den Befunden dieser Arbeit eine weitgehende Übereinstimmung zwischen A- und B-Typ. Damit entfällt die Notwendigkeit für A- und B-Typ unterschiedliche Rezeptoren anzunehmen. LANGREHR's (1960) Argumente für die gleiche Ansicht waren erstens die reversible Umwandlung von A- in B-Typ bei intaktem Kreislauf und zweitens das Ansprechen beider auf manuelle Dehnung. Dem ersten Argument ist entgegenzuhalten, daß die von ihm beschriebenen Übergänge der Vorhofrezeptortypen trotz Veränderung der Kreislaufparameter in diesen Versuchen nicht beobachtet werden konnten. Zum zweiten Punkt ist zu sagen, daß das einheitliche Ansprechen von A- und B-Typ auf Dehnung noch nicht einer einheitlichen Anordnung gleichzusetzen ist, da unter diesen Bedingungen auf den Dehnungsreiz sowohl parallel als auch in-Serie geschaltete Rezeptoren ansprechen müßten. Da jedoch der B-Typ (siehe Abbildung 14) ebenso wie der A-Typ bei Spontankontraktion des eingespannten Streifenpräparates rhythmisch entlädt, kann keine unterschiedliche Anordnung der beiden Rezeptortypen zum kontraktilen Apparat vorliegen. Unter Berücksichtigung dieses Befundes muß die Dehnung als der adäquate Reiz der Vorhofrezeptoren angesehen werden.

Die gleichartig vorhandene Abhängigkeit des A- und B-Typs von den Reizparametern und ihr übereinstimmendes PD - und Adaptationsverhalten weisen auf einen einheitlichen, in der Herzvorhöfen lokalisierten Mechanorezeptor hin. Aus dieser Feststellung erhebt sich notwendigerweise die Frage, wie die charakteristischen Impulssalven des A- und B-Typs bei intaktem Kreislauf zustande kommen.

Prinzipiell kämen als Erklärungsmöglichkeiten in Frage, erstens eine unterschiedliche Struktur bzw. Verpackung der Rezeptoren, zweitens eine nicht einheitliche Anordnung zum kontraktilen Apparat und

drittens eine unterschiedliche Lokalisation der Rezeptoren im Vorhof.

Die erste Alternative entfällt, weil eine unterschiedliche Verpackung der Vorhofrezeptoren ein voneinander abweichendes Adaptationsverhalten (LOEWENSTEIN, 1969) nach sich ziehen würde, wie es für A- und B-Typ jedoch nicht gefunden wurde.
Eine unterschiedliche Anordnung zu Myocardfasern zur Erklärung der A- und B-Salven heranzuziehen, ist nach den Versuchsergebnissen, wie schon diskutiert, wenig wahrscheinlich (siehe auch Abb. 14). So beschreibt zwar NONIDEZ (1937) außer den subendocardial gelegenen Nervenendverzweigungen auch sog. perimuskuläre Endigungen, die jedoch nur in den Pulmonalvenen, und auch dort nur selten, gefunden werden. Gegen die Annahme, daß es sich bei den perimuskulären Endigungen um A-Rezeptoren handeln könnte, sprechen schon histologische Untersuchungen. COLERIDGE und Mitarbeiter (1956) kamen trotz der unterschiedlichen Salventypen (die Rezeptoren wurden vorher bei intaktem Kreislauf klassifiziert) zu einem einheitlichen, histologischen Befund (subendokardial gelegene, gleichartig strukturierte Nervenendverzweigungen).

Somit verbleibt als einzige Erklärungsmöglichkeit für das Zustandekommen der A- und B-Salven eine unterschiedliche Lokalisation der Rezeptoren. Möglicherweise liegen die B-Rezeptoren in leichter dehnbaren Vorhofwandanteilen, während die typischen A-Salven durch "Zerrung" des Endokards bei Kontraktion muskelstärkerer Wandanteile zustande kommen könnten. Die Lokalisation würde dann darüber entscheiden, durch welche Phase der Vorhofaktion, Füllung oder Kontraktion, der jeweilige Rezeptor überschwellig erregt wird. Histologische Untersuchungen unter diesem Gesichtspunkt stehen noch aus.

Wegen der unterschiedlichen Reizbedingungen lassen sich die Befunde dieser Arbeit nicht ohne weiteres auf das Verhalten der Vorhofrezeptoren bei intaktem Kreislauf übertragen. Für den Frequenzgehalt und die Dauer der Impulssalven bei intaktem Kreislauf scheinen jedoch folgende Faktoren der erarbeiteten Charakteristik von Bedeutung zu sein:

Die Abhängigkeit von den Reizparametern Reizfrequenz, Vordehnung und Reizamplitude und außerdem die Zeitdauer des überschwelligen Reizes.

Hervorzuheben ist zunächst der relativ enge Frequenzbereich, in dem die Vorhofrezeptoren auf Dehnung ansprechen. Sie sind damit jedoch der Vorhofmechanik durchaus angepaßt; denn überschlagsmäßig hat die hochfrequente a-Welle bei einer Herzfrequenz von 3 Hz einen Frequenzgehalt von 8 - 10 Hz, die vergleichsweise niederfrequente v-Welle sogar nur von 4 - 6 Hz.
Übrigens läßt sich aufgrund des unterschiedlichen Frequenzgehaltes der a- und v-Welle der Vorhofdruckkurve auch die unterschiedlichen Salvenfrequenzen der A- und B-Salven deuten: Entsprechend der größeren Anstiegssteilheit der a-Welle muß nämlich auch die Frequenz der ihr zugeordneten A-Salve höher sein als die der B-Salve, die durch die weniger steile v-Welle ausgelöst wird. Unterstützt wird diese Interpretation auch durch Beobachtungen am intakten Kreislauf. Nach massiven Bluttransfusionen (+ 30 % des Blutvolumens) geht gelegentlich der A-Salve eine Nebensalve während der v-Welle voraus mit einer für die B-Salve typisch niedrigen Salvenfrequenz.

Auch unter Kreislaufbedingungen wird die Vordehnung als Teilfaktor in die Reizantwort der Vorhofrezeptoren eingehen, wie es für den B-Typ von PAINTAL (1963) nachgewiesen werden konnte. Dauerentladungen der Vorhofrezeptoren treten jedoch unter Normalbedingungen nicht auf. Es scheint aber sinnvoll, daß ein Volumen - bzw. Druckrezeptor langsam adaptiert, da ein potentiell tonischer Rezeptor unter extremen Volumina oder Drucken sicher effizienter z. B. die jeweilige Druckhöhe und den Druckablauf messen kann als ein rein phasischer. Ähnliche Überlegungen wurden auch für die Barorezeptoren des Carotissinus angestellt (BRONK und STELLA, 1935).

Da die Vorhofrezeptoren langsam adaptierende Rezeptoren sind, kann das Ende der A- und B-Salven nicht durch Adaptation bedingt sein, wie es z. B. für den A-Typ angenommen wurde (STRUPPLER,

1955). Die Erklärung dürfte in der Zeitdauer des überschwelligen Reizes liegen, der die Dauer und damit auch das Ende der Impulssalven bestimmt, da sich in den Versuchen eine annähernd lineare Beziehung zwischen Reizzeitdauer und Impulssalvendauer fand.

Der Befund, daß der A-Typ bei unterschiedlichen Reizamplituden keine Veränderung der Aktionspotentialzahl zeigt, steht in einem gewissen Widerspruch zu der in der Literatur angenommenen Funktion dieses Rezeptors, nämlich einer Druckmessung. Außerdem ist darauf hinzuweisen, daß der A-Typ durch die relativ hochfrequente a-Welle erregt wird, d.h. durch eine Reizfrequenz, bei der die Vorhofrezeptoren in den Versuchen keine Differentialquotientenempfindlichkeit mehr aufwiesen. Ähnlich verhält sich der A-Typ auch in vivo, da die Aktionspotentialzahl pro Herzaktion trotz großer induzierter Vorhofdruckschwankungen relativ konstant bleibt, so daß die Funktion dieser Rezeptoren möglicherweise nicht in einer Druckmessung besteht. Wegen der Konstanz der Aktionspotentialzahl wären diese Rezeptoren zu einer Herzfrequenzmessung über die mittlere Entladungsrate geeignet (BRAMBRING, RÖHNELT, HINDORF und ARNDT, 1969).

Aus der Abhängigkeit von den einzelnen Reizparametern und aus dem PD - Verhalten ergibt sich, daß die Vorhofrezeptoren prinzipiell zu einer Volumen- bzw. Druckmessung geeignet sind, wobei je nach Reizbedingung mehr die Proportional- oder die Differentialquotienten-Empfindlichkeit im Vordergrund steht.

Wie schon bei der Besprechung der einzelnen Ergebnisse deutlich wurde, verhalten sich die Vorhofrezeptoren in vielen Punkten wie andere Mechanorezeptoren, z.B. wie die Muskelspindel (Übersicht bei MATTHEWS, 1964) und die Barorezeptoren des Carotissinus (BRONK/STELLA, 1935; EAD/GREEN/NEIL, 1952; SPICKLER/KEDZI/GELLER, 1968), wobei die letzteren auch histologisch Ähnlichkeiten mit den Vorhofrezeptoren aufweisen (NONIDEZ, 1937). Die Übertragungseigenschaften der Muskelspindel unter definierten Reizparametern sind am besten bekannt. Auch bei diesem Rezeptor nimmt wie bei den Vorhofrezeptoren die Aktionspotentialzahl pro Reizperiode, die Latenz der Reizantwort und die Dauer der Impulssalven mit zunehmender Reizfrequenz ab. Allerdings sind diese Vergleiche rein qualitativ, da die Muskelspindelafferenzen z.B. in einem viel größeren Frequenzbereich erregbar sind. Gleich-

artige Verhältnisse finden sich auch für die Phasenbeziehung zwischen Reiz- und Reizantwort. Unter besonderen Versuchsbedingungen zeigt auch die Muskelspindel ein lineares Übertragungsverhalten. Die sonst regelmäßig vorhandene, frequenzabhängige Unlinearität ihrer Reizantwort kann jedoch im Vergleich zu den Vorhofrezeptoren ein viel größeres Ausmaß erreichen. Übereinstimmend sind die Muskelspindel, die Barorezeptoren des Carotissinus und die Vorhofrezeptoren langsam adaptierende Mechanorezeptoren.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Diskussion der Ergebnisse eine allgemeine Charakteristik der Vorhofrezeptoren. Die Rezeptoren sind einheitlich, sowohl A- als auch B-Typ, als langsam adaptierende, auf Dehnung ansprechende Mechanorezeptoren anzusehen, die PD - empfindlich sind. Das Ausmaß dieser PD - Empfindlichkeit wird durch die Reizfrequenz und Reizamplitude beeinflußt. Die charakteristischen Impulssalven des A- und B-Typs bei intaktem Kreislauf sind auf die Lokalisation der Rezeptoren zu beziehen.

7. Zusammenfassung

Mit diesen Untersuchungen wurden die Übertragungseigenschaften von Vorhofrezeptoren unter definierten Reizparametern mit dem Ziel untersucht, eine allgemeine Charakteristik dieser Mechanorezeptoren zu erarbeiten. Da die notwendigen Bedingungen bei intaktem Kreislauf nicht gegeben sind, wurden die Untersuchungen am isolierten Vorhofstreifenpräparat durchgeführt.
In 9 erfolgreichen Versuchen wurde der Einfluß der Reizparameter Vordehnung, Reizfrequenz und Reizamplitude auf die Reizantwort von Vorhof-Afferenzen des A- und B-Typs analysiert.
Grundsätzlich verhielten sich die beiden Vorhofrezeptortypen gleich.

Charakteristisch war die Abnahme der Aktionspotentialzahl pro Reizperiode mit zunehmender Reizfrequenz, aus der sich eine annähernd lineare Beziehung zwischen Reizdauer und Aktionspotentialzahl bzw. Impulssalvendauer ergibt.
A- und B-Typ waren durch entsprechende Vordehnung in tonische Entladung zu bringen. Da die Impulsfrequenz mit steigender Vordehnung zunahm, waren Reizserien unterschiedlicher Vordehnung im Kurvenverlauf gegeneinander parallel verschoben.
Hinsichtlich der Reizamplitude fanden sich für die untersuchten Vorhofrezeptoren quantitative Unterschiede, da der B-Typ im Gegensatz zum A-Typ hinsichtlich der Aktionspotentialzahl deutlich auf Amplitudenänderung ansprach. Die Reizamplitude beeinflußte jedoch einheitlich die Gruppierung der Impulse, die Salvenfrequenz und den Phasenwinkel.
Nach dem frequenzabhängigen Verhalten der mittleren Entladungsrate, der Salvenfrequenz und der maximalen Momentanfrequenz sind die Vorhofrezeptoren PD - empfindlich, was ein lineares oder unlineares Übertragungsverhalten zur Folge hat. Das Ausmaß der generell vorhandenen Unlinearität (quantitativ ausgedrückt durch den Phasenwinkel) ist von der Reizfrequenz und der Reizamplitude abhängig. Ein lineares Übertragungsverhalten fand sich demgegenüber nur unter besonderen Versuchsbedingungen (niedrige Reizfrequenz, kleine Reizamplitude). Aus den Experimenten ging weiterhin

hervor, daß auch in Bezug auf die Anordnung zur Muskulatur keine Unterschiede zwischen A- und B-Typ bestehen können. Beide Vorhofrezeptortypen adaptieren langsam.

Für die Dauer der A- und B-Salven und ihre Salvenfrequenzen bei intaktem Kreislauf scheinen die Zeitdauer des überschwelligen Reizes und der Frequenzgehalt der Vorhofdruckkurve entscheidend zu sein.

Die Vorhofrezeptoren sind damit langsam adaptierende Dehnungsrezeptoren, die je nach Reizbedingung auf die Längenänderung oder die Geschwindigkeit der Längenänderung ansprechen. Das Ausmaß ihrer PD - Empfindlichkeit ist von der Anstiegssteilheit des Reizes abhängig. Das übereinstimmende Verhalten von A- und B-Typ weist auf einen einheitlichen Mechanorezeptor hin, der sich qualitativ wie andere Mechanorezeptoren verhält (Muskelspindel, Barorezeptoren des Carotissinus). Für das Zustandekommen der charakteristischen Impulssalven bei intaktem Kreislauf scheint die Lokalisation der Rezeptoren entscheidend zu sein.

8. Literaturverzeichnis

1) ABRAHAM, A.: Die mikroskopische Innervation des Herzens und der Blutgefäße von Vertebraten.
Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest 1964

2) ADRIAN, E. D.: Afferent impulses in the vagus and their effect on respiration. J. Physiol. (London) 79, 332 (1933)

3) ARNDT, J. O.: Unveröffentlichte Befunde.

4) BAINBRIDGE, F. A.: The influence of venous filling upon the rate of the heart. J. Physiol. (London) 50, 65 (1915)

5) BRAMBRING, P., M. RÖHNELT, K. HINDORF und J. O. ARNDT: Das Entladungsmuster von Herzvorhof-Afferenzen des A-Typs unter Volumenänderungen, Noradrenalin und Schrittmacherreiz. Pflüg. Arch. 312, 24 (1969)

6) BRONK, D. W. und G. STELLA: The response to steady pressures of single end organs in the isolated carotid sinus.
Am. J. Physiol. 110, 708 (1935)

7) CHAPMAN, K. M.: Transient response studies of the blood volume receptor system in dogs. WADC Technical Report 58 - 101 (1958)

8) COLERIDGE, H. M., J. C. G. COLERIDGE und C. KIDD: Cardiac receptors in the dog, with particular reference to two types of afferent ending in the ventricular wall.
J. Physiol. 174, 323 (1964)

9) COLERIDGE, J. C. G., A. HEMINGWAY, R. L. HOLMES und R. J. LINDEN: The location of atrial receptors in the dog: A physiological and histological study.
J. Physiol. (London) 136, 174 (1957)

10) DAWES, G. S.: Reflexes from the heart and lungs.
Abstr. XIX. Int. physiol. Congr. 51 (1953)

11) DICKINSON, C.J.: Afferent nerves from the heart region. J. Physiol. (London) 111, 399 (1950)

12) DITTBERNER, K.H. und E. ZERBST: Analyse der Funktion biologischer Meßfühler und Demonstration eines elektrischen Rezeptormodells. Biokybernetik S. 146 (1968) Karl-Marx-Universität Leipzig

13) EAD, H.W., J.H. GREEN und E. NEIL: A comparison of the effects of pulsatile and non-pulsatile blood flow through the carotid sinus on the reflexogenic activity of the sinus baroreceptors in the cat. J. Physiol. (London) 118, 509 (1952)

14) FRANZ, G.N.: Nonlinear rate sensitivity of the carotid sinus reflexes as a consequence of static and dynamic nonlinearities in baroreceptor behavior. Annals of the New York Academy of Sciences 56, 811 (1969)

15) GAUER, O.H. und J.P. HENRY: Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufs. Klin Wschr. 34, 356 (1956)

16) GAUER, O.H. und J.P. HENRY: Circulatory basis of fluid volume control. Physiol. Revs., 43, 423 (1963)

17) GRÜSSER, O.J. und B. THIELE: Reaktionen primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen auf sinusförmige mechanische Dehnung I. Variation der Sinusfrequenz. Pflüg. Arch. 300, 161 (1968)

18) HENRY, J.P. und J.W. PEARCE: The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. J. Physiol. (London) 91, 572 (1956)

19) HEYMANS, C. und E. NEIL: Reflexogenic areas of the cardiovascular system. London, Churchill 1958

20) HOLMES, R.L.: Structures in the atrial endocardium of the dog which stain with methylene blue and the effects of unilateral vagotomy. J. Anat. (London) 91, 259 (1957)

21) HOMMA, S. und S. SUZUKI: Phasic properties of aortic and atrial receptors observed from their afferent discharge.
Jap. J. Physiol. 16, 31 (1966)

22) JAHN, S. Al AZHARIA: Response of isolated muscle spindles of the frog to sinusoidal changes in length.
Act. physiol. scand. 76, 131 (1969)

23) JARISCH, A. und Y. ZOTTERMAN: Depressor reflexes from the heart. Act. physiol. scand. 16, 31 (1948)

24) KATZ, B.: Depolarization of sensory terminals and the initiation of impulses in the muscle spindle.
J. Physiol. (London) 111, 261 (1950)

25) KHABAROVA, A. J.: Über die rezeptorischen Felder im Herzen.
Zschr. mikr. anat. Forsch. 67, 434 (1960)

26) KING, A. B.: Nerve endings in the cardiac muscle of the rat.
Johns Hopk. Hosp. Bull. 65, 489 (1939)

27) KRAMER, K.: Die afferente Innervation und die Reflexe von Herz und venösem System.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 25. Tagung, 142 (1959)

28) LANDGREN, S.: On the excitation mechanism of the carotid baroreceptors. Act. physiol. scand. 26, 1 (1952)

29) LANGREHR, D.: Entladungsmuster und allgemeine Reizbedingungen von Vorhofrezeptoren bei Hund und Katze.
Pflüg. Arch. 271, 257 (1960)

30) __ Beziehungen zwischen Vorhofrezeptoraktivitäten und Herzmechanik von Hund und Katze bei verschiedenen Kreislaufzuständen.
Pflüg. Arch., 271, 270 (1960)

31) LOEWENSTEIN, W. R.: Rate sensitivity of a biological transducer. Annals of the New York Academy of Sciences 56, 892 (1969)

32) MATTHEWS, P. B. C.: Muscle spindles and their motor control. Physiol. Revs. 44, 219 (1964)

33) MITCHELL, G. A. G.: Cardiovascular innervation. E. und S. LIVINSTONE Ltd., Edinburgh-London 1956

34) MÜHL, N.: zitiert bei KRÄMER, K.: Die afferente Innervation und die Reflexe von Herz und venösem System. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 25. Tag., 142 (1959)

35) NEIL, E. und N. JOELS: The impulse activity in cardiac afferent vagal fibres. Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 240, 453 (1961)

36) NETTLESHIP, W. A.: Experimental studies on the afferent innervation of the cat's heart. J. comp. Neurol. 64, 114 (1936)

37) NONIDEZ, J. F.: Identification of the receptor areas in the venae cavae and pulmonary veins which initiate reflex cardiac acceleration (Bainbridge's reflex). Amer. J. Anat. 61, 203 (1937)

38) NONIDEZ, F. J.: Studies on the inn ervation of the heart II. Afferent endings in the large arteries and veins. Amer. J. Anat. 68, 151 (1941)

39) PAINTAL, A. S.: A study of right and left atrial receptors. J. Physiol. (London) 120, 596 (1953)

40) ___ The conduction velocities of respiratory and cardiovascular afferent fibres in the vagus nerve. J. Physiol. (London) 121, 341 (1953)

41) __ The study of ventricular pressure receptors and their role in the Bezold reflex. Quart. J. exp. Physiol. 40, 348 (1955)

42) PAINTAL, A.S.: Vagal afferent fibres.
Ergebn. Physiol. 52, 74 (1963)

43) PARTRIDGE, R.C.: Afferent impulses in the vagus nerve.
J. cell. Comp. Physiol. 2, 367 (1933)

44) RACK, P.M.H.: The behaviour of a mammalian muscle during sinusoidal stretching. J. Physiol. (London) 183, 1 (1966)

45) SCHAEFER, H.: Elektrophysiologie der Herznerven.
Ergebn. Physiol. 46, 71 (1950)

46) SPICKLER, W.J. und R. KEZDI: Dynamic response characteristics of the carotid sinus baroreceptors.
Am. J. Physiol. 212, 472 (1967)

47) STÄMPFLI, R.: Bau und Funktion isolierter markhaltiger Nervenfasern. Ergebn. Physiol. 47, 70 (1952)

48) STRUPPLER, A.: Afferente vagale Herznervenimpulse und ihre Beziehung zur Hämodynamik. Z. Biol. 107, 416 (1955)

Lebenslauf

Am 7. 12. 1941 wurde ich, Manfred Röhnelt, als Sohn des Verwaltungsoberamtmanns Rudolf Röhnelt und seiner Ehefrau Lucie, geb. Schaller, in Berlin geboren.

Von 1948 an besuchte ich in Berlin die Grundschule, ab 1953 das Gymnasium. Nach dem Abitur 1960 begann ich an der Freien Universität Berlin mit dem Studium der Medizin, das ich im Herbst 1966 mit dem Staatsexamen (Urteil: sehr gut) beendete. Anschließend folgte die Ableistung der Medizinalassistentenzeit in Kliniken Berlins. Seit dem 1. 10. 1968 bin ich am Physiologischen Institut tätig, wo ich im Oktober 1968 mit der Bearbeitung des Dissertationsthemas begann, das mir von Prof. Dr. ARNDT gestellt wurde. Seit meiner Approbation Anfang März 1969 bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut angestellt.